



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

Desarrollo de formulaciones transdérmicas

III

Autor: Paloma Guerreiro Aneiros

D.N.I.: 32712380 D

Tutor: Manuel Córdoba Díaz

Convocatoria: Junio 2016

Índice

1. Resumen	3
2. Introducción y antecedentes.....	4
2.1. La piel.....	4
2.2. Vías de penetración.....	5
2.3. Nanopartículas	6
3. Objetivos.....	8
4. Metodología.....	8
4.1. Factores de penetrabilidad	9
4.2. Nuevas estrategias.....	9
4.3. Nuevas aplicaciones.....	12
5. Resultados y discusión	13
6. Conclusiones	14
7. Bibliografía.....	15
8. Lista de figuras	17

1. Resumen

La piel constituye el principal organismo de defensa del cuerpo, aislándolo de la mayoría de agentes externos y protegiendo las estructuras corporales. La vía de administración transdérmica consiste en el paso de un compuesto a través de la estructura cutánea para ejercer un efecto, ya sea local o sistémico, dentro de la misma. En la actualidad el interés por el conocimiento e investigación de nuevas formulaciones transdérmicas está en aumento, ya que se trata de una vía no invasiva que no presenta efecto de primer paso, produce una liberación sostenida del fármaco y permite reducir la dosificación del principio activo. Las nuevas tecnologías, junto con los conocimientos actuales permiten el desarrollo a gran velocidad de nuevas formulaciones cuya composición se optimiza para ofrecer la mayor efectividad posible. Asimismo, estos avances en la composición de las nanopartículas permiten explorar nuevos horizontes, ampliando las utilidades terapéuticas y generando alternativas a tratamientos actuales. El objetivo de este informe consiste en conocer algunos de los avances experimentados tanto en la composición como en las aplicaciones de las formulaciones transdérmicas de nanopartículas.

Abstract

Skin is the main defensive barrier of the body, isolating it from almost every external agent and protecting its internal structures. Transdermal delivery consists in the entrance of a compound through the skin layers in order to make an effect, either local or systemic, within it. Currently, the interest on the knowledge and research of new transdermal formulations is increasing, since it is a non-invasive procedure which does not undergo any first-pass effect, produces a sustained release of the drug and reduces the dosage of the active ingredient. New technologies, together with current knowledge allow a fast development of new formulations whose composition is optimized to provide the greatest possible effectiveness. In addition, these advances in the composition of the nanoparticles allow the exploration of new horizons, expanding therapeutic utilities and generating alternatives to current treatments. The objective of this report is to make some research on advances in both the composition and application of transdermal formulations of nanoparticles.

Palabras clave: nanopartícula, absorción transdérmica, liposoma

2. Introducción y antecedentes

La terapéutica aplicada por vía tópica es de gran importancia ya que, además de tratar patologías locales (localizadas en la piel), se emplea como alternativa a otras vías en casos de fármacos potencialmente tóxicos, en terapias prolongadas y en terapias de reemplazo (1). Estas formulaciones se clasifican en función de su diana, distinguiéndose tres: las destinadas a permanecer en la superficie cutánea, las que difunden al interior de la piel y las de acción sistémica (2).

2.1. La piel

La piel es el órgano más extenso del organismo y su función principal consiste en proteger al mismo frente a agentes externos. Su estructura está formada por tres capas principales: la epidermis (formada por el estrato córneo y la epidermis viable), la dermis y la hipodermis (Figura 1). El estrato córneo es la capa más delgada y superficial, y es la principal barrera para la penetración de agentes externos ya que está constituida por varias capas de células queratinizadas muy compactas cuya disposición se asemeja a una pared de ladrillos (3).

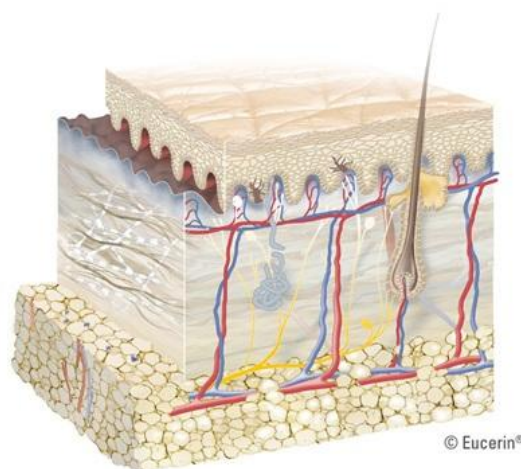


Figura 1. Estructura de la piel.

La piel no es uniforme, sino que presenta diferentes estructuras denominadas *anexos cutáneos* o *apéndices cutáneos*. Presentan diversas funciones de protección y homeostasis, además de constituir una vía de entrada alternativa a los fármacos administrados por vía tópica. Estas estructuras son las glándulas sudoríparas (que pueden ser ecrinas o apocrinas), las glándulas sebáceas y los folículos pilosos. Las glándulas sudoríparas tienen una función termorreguladora, secretando sudor y

eliminándolo hacia el exterior. Las glándulas ecrinas se extienden desde el exterior hasta la profundidad de la dermis, mientras que las apocrinas nacen en la dermis y desencadenan en un folículo piloso. Por otro lado, las glándulas sebáceas también suelen estar asociadas a folículos pilosos, su secreción es holocrina y su regulación es hormonal. Finalmente los folículos pilosos son invaginaciones de la epidermis en las que se genera el pelo, además de recibir las secreciones de las glándulas apocrinas y sebáceas (4).

2.2. Vías de penetración

Centrándonos en la penetración de fármacos en la estructura cutánea, este proceso puede producirse de dos formas diferentes: por vía transepidérmica (difusión a través del estrato córneo) o vía transapendicular (a través de los apéndices cutáneos). El primer mecanismo es el más importante, pudiendo llevarse a cabo de forma intracelular (o transcelular), es decir, atravesando las células, o de forma intercelular, por los intersticios celulares. La vía transapendicular consiste en la penetración de los fármacos a través de las invaginaciones presentes en la piel (4). La penetrabilidad de las moléculas apolares se realiza principalmente por la vía intercelular, mientras que los compuestos polares emplean la ruta transcelular. No obstante, las glándulas sebáceas son más permeables que las células del estrato córneo, por lo que esta vía supone una alternativa en la absorción de compuestos incapaces de atravesar la epidermis, evitando además alterar la estructura de la misma (1).

El proceso de absorción de sustancias por vía tópica sigue la ley de Fick, que indica que la penetrabilidad o flujo (J) de la sustancia que difunde por unidad de área de una sección (x) es proporcional al gradiente de concentración medido normal a la sección (ΔC) (4).

$$J = -D \frac{\Delta C}{\Delta x}$$

La administración de fármacos por vía transdérmica puede llevarse a cabo mediante tres mecanismos: medios físicos, parches y difusión pasiva. La difusión pasiva es el método de penetración empleado por las nanopartículas, que son nuestro objeto de estudio.

2.3. Nanopartículas

Las nanopartículas son sistemas de administración de fármacos que se emplean en formulaciones tanto tópicas como transdérmicas. Consisten en estructuras de tamaño muy reducido que vehiculizan el fármaco hasta su lugar de acción, de forma que su uso incrementa la concentración de fármaco en la formulación, por lo que también aumenta su flujo a través de la piel. Estas partículas pueden contener fármacos hidrosolubles o liposolubles, favoreciendo la liberación controlada de los mismos en el lugar de acción.

Las nanopartículas se emplean con diferentes fines, como incrementar la solubilidad de fármacos muy liposolubles, favorecer una liberación prolongada y controlada de fármacos encapsulados, proporcionar una mayor estabilidad a las formulaciones, aumentar la cantidad de fármaco que alcanza el lugar de acción y proporcionar tratamientos dirigidos a lugares de acción concretos a través de la inclusión de ligandos específicos de la diana.

Existen varios tipos de nanopartículas, pero las más comunmente empleadas en terapéutica son los liposomas, transferosomas, etosomas, niosomas, dentrímeros, nanopartículas lipídicas y nanopartículas o nanoemulsiones poliméricas (Figura 2).

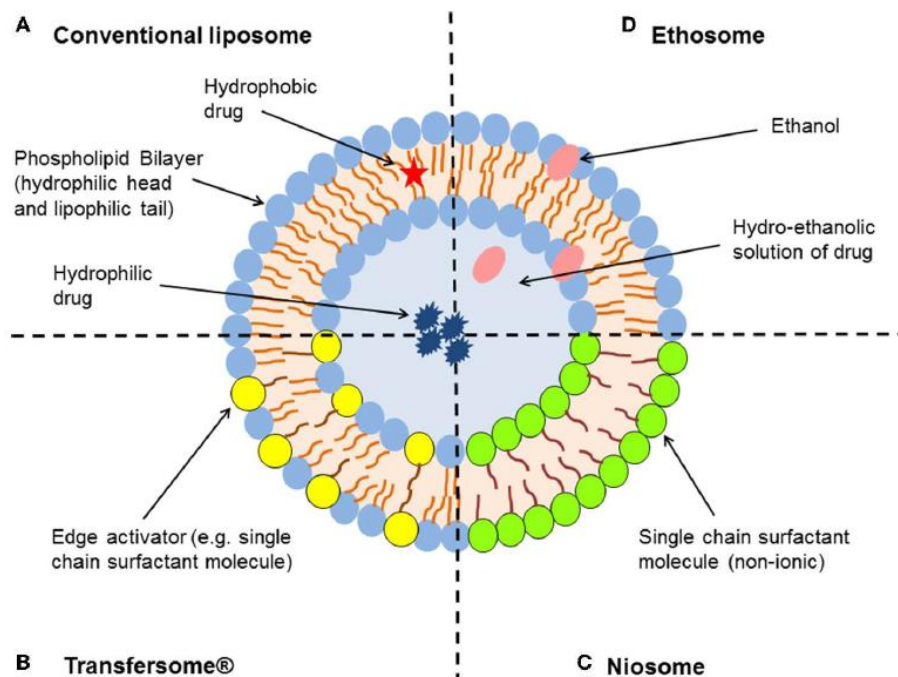


Figura 2. Esquema de las estructuras derivadas de liposomas.

Los liposomas son vesículas esféricas cuya estructura consiste en una o varias bicapas lipídicas de fosfolípidos dispuestas de manera concéntrica, dando lugar a partículas microscópicas. Los fosfolípidos son moléculas anfipáticas cuyos grupos polares se orientan hacia la cavidad acuosa y hacia el exterior de la cavidad vesicular, mientras que los grupos apolares se sitúan hacia el interior de la bicapa. Debido a su estructura de vesículas con bicapa lipídica, pueden albergar en su interior tanto fármacos hidrófilos como lipófilos. Los compuestos lipófilos se localizan en el interior de la bicapa, junto con las colas apolares de los fosfolípidos, mientras que los hidrófilos se sitúan en el medio acuoso, ya sea en el interior de la vesícula o entre varias bicapas (en el caso de vesículas multilaminares).

La posibilidad de modificar los componentes de los liposomas da lugar a otros tipos de nanopartículas, como son los transferosomas, cuya membrana contiene agentes surfactantes que facilitan el paso a través del estrato córneo; los etosomas, más maleables y capaces de alcanzar niveles más profundos de la piel por la incorporación de etanol a la bicapa; los niosomas, que incorporan agentes surfactantes biodegradables no iónicos que permiten alcanzar zonas inaccesibles para los liposomas, además de ser más estables; y los dendrímeros, que son moléculas simétricas de pequeño tamaño útiles como vehículos de fármacos hidrófobos y lábiles (6).

El uso de los liposomas tiene origen en 1965, cuando Alex Bangham comenzó a emplearlos en el estudio de membranas biológicas (4). Posteriormente, en 1980, Mezei y Gulasekharan profundizaron en el estudio de estas estructuras, diseñando vesículas multilaminares de acetónido de triaminolona, formuladas en forma de loción, gel y crema, y evaluándolas sobre conejos. Los resultados de este estudio indicaban que, en comparación con el grupo control, los liposomas liberaban de cuatro a cinco veces más fármaco a la epidermis (5).

Más adelante Krowczynski y Stozek publicaron un estudio en el que se evaluaba el comportamiento que presentaba sobre humanos un ungüento que contenía liposomas de triamcinolona. El resultado mostró que la absorción de la formulación liposómica era alrededor de tres veces mayor que la de los casos control (5).

No fue hasta los 80 cuando los liposomas comenzaron a emplearse en la industria cosmética, siendo a finales de esta década y entrados los 90 cuando la industria farmacéutica inició su comercialización con fines sanitarios (Alveofact®, Epi-

Pevaryl® y Doxil®)(4). A partir de este momento son numerosos los artículos publicados en relación a estas formulaciones (Figura 3).

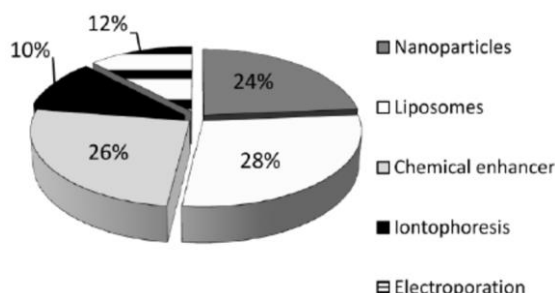


Figura 3. Relación de artículos publicados entre 1990 y 2011 relacionados con formulaciones tópicas

3. Objetivos

La administración de fármacos por vía tópica está ganando importancia en la actualidad, no sólo por su acción local sobre patologías cutáneas, sino también por su acción sistémica, como alternativa a otras vías que presentan dificultades o limitaciones.

Existen numerosas formas farmacéuticas de administración tópica que emplean diferentes mecanismos para lograr que el principio activo alcance el lugar de acción. Entre todas ellas nos centraremos en las nanopartículas, ya que se trata de estructuras con grandes posibilidades terapéuticas que presentan una gran variabilidad tanto en su composición como en su finalidad, capacidad de penetración, etc.

En el presente informe se tratará de conocer los avances experimentados en el campo de las nanopartículas en los últimos cinco años, algunas de sus posibles nuevas aplicaciones, componentes promotores de la absorción y permeabilidad de las partículas y los ámbitos de investigación más importantes en la actualidad.

4. Metodología

El empleo de nanopartículas y liposomas es cada vez más un objetivo en la industria farmacéutica ya que presenta múltiples ventajas frente a otras vías de administración y formas farmacéuticas. Las nanopartículas aplicadas por vía tópica no presentan efecto de primer paso, además de presentar una liberación sostenida a la sangre, lo que supone una menor concentración plasmática del fármaco,

minimizando los efectos adversos. La lenta liberación a la sangre además permite administrar compuestos cuya vida media sea corta o presenten un reducido índice terapéutico. Por otro lado también permite reducir la frecuencia de dosificación, siendo más cómodo para el paciente (6).

4.1. Factores de penetrabilidad

Para la elaboración de fórmulas liposómicas de administración tópica es necesario conocer los mecanismos que determinan la penetrabilidad cutánea. Estos factores dependen tanto del paciente como de la propia droga y la formulación en la que se incluya.

En cuanto al paciente, los parámetros de mayor influencia son la especie, edad, pH de la piel, temperatura, estado de hidratación y metabolismo epidermal, aunque también influyen otros factores como la secreción de las glándulas sebáceas y sudoríparas y la zona de aplicación de la fórmula (ya que el flujo sanguíneo y el espesor de la piel no son uniformes en todo el organismo). Por otro lado, las características de la propia droga también deben ser considerados, ya que su penetrabilidad depende de su peso molecular, tamaño, grado de ionización, solubilidad y propiedades fisico-químicas (coeficiente de partición). Finalmente también debe considerarse la propia formulación, ya que su farmacocinética y su actividad termodinámica deben optimizarse a la hora de diseñar la fórmula farmacéutica (1).

4.2. Nuevas estrategias

Además de factores relacionados con el paciente y la composición de las nanopartículas, varios estudios recientes demuestran que la combinación de este tipo de formulaciones con otras técnicas, pueden incrementar la permeabilidad del fármaco, y por tanto su concentración en el lugar de acción. Dos de estos estudios, realizados en 2012 por Keishiro Tomoda et al. en ratas de laboratorio, muestran la mayor penetrabilidad que presentan las nanopartículas de PLGA que contienen indometacina o estradiol en relación con la administración del fármaco libre, así como el efecto potenciador de la iontoforesis sobre ambas formulaciones (Figura 4) (7, 8).

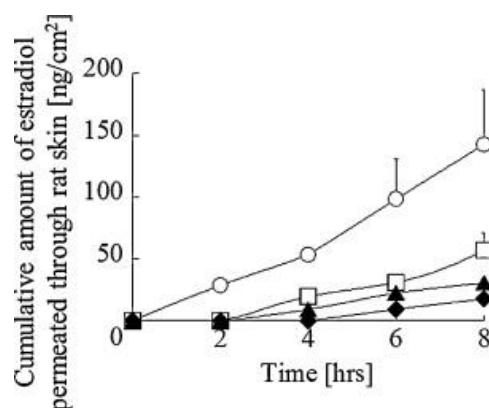


Figura 4. Efectos sobre la permeabilidad de formulaciones de estradiol (○:suspensión de nanopartículas de PLGA con iontoforesis, □: suspensión de partículas de PLGA, ▲ : suspensión de estradiol con iontoforesis, ◆ : suspensión de estradiol).

Por otro lado, la combinación de las nanopartículas con técnicas de microagujas también ha sido estudiada en los últimos años. Al comienzo se diseñó un mecanismo por el cual unas microagujas incluían la formulación con nanopartículas, pero dado que estas agujas únicamente producen la ruptura de la estructura cutánea, más adelante, en 2010, Donnelly desarrolla un estudio en el cual se propone la administración de fármacos lipófilos en nanopartículas de PLGA a través de microagujas poliméricas que presentan la propiedad de poder disolverse en contacto con la dermis, liberando así las partículas en el interior de la estructura cutánea (11).

Otra de las nuevas estrategias que surge a raíz del interés por la creación de estructuras capaces de atravesar el estrato córneo sin producir daño en la piel es la combinación de nanopartículas deformables con agentes fototérmicos que actúen como promotores tanto de la permeabilidad como de la liberación del fármaco al exterior de las vesículas. Con este objetivo, a finales del año 2015 Yong-Jin Kim *et al* publican un estudio en el que se generan estructuras cuyo núcleo incorpora un material de cambio de fase (ácido láurico) junto con nanopartículas de oro fototérmicas, todo ello rodeado por copolímeros en bloque de PCL-*b*hPG (poly(ϵ -caprolactone)- hyperbranched polyglycol) ramificados, generando nanopartículas deformables y fototérmicas.

El resultado de la aplicación de estas partículas consiste en una absorción transdérmica no invasiva sin daño en la piel. Además, las numerosas ramificaciones de los copolímeros impiden la degradación de la molécula, minimizando los efectos

tóxicos. Por otro lado, el control de la liberación del principio activo del interior de las vesículas es posible mediante el ajuste del tiempo de radiación que reciba (ya que las nanopartículas de oro son sensibles a la radiación). La profundidad alcanzada por la formulación también puede modificarse mediante la radiación (Figura 5).

La principal ventaja de estas formulaciones consiste en que la radiación necesaria para permitir su penetración y liberación en el interior de la estructura cutánea es menor que la necesaria para causar un daño en la piel (12).

Los avances en la estructura de las nanopartículas son muchos, pero cabe destacar el empleo de oro en su composición, especialmente en aquellas formulaciones diseñadas para el tratamiento de cáncer. El interés que ha tenido este compuesto en los últimos años se debe a sus propiedades ópticas intrínsecas, que pueden emplearse de forma directa o indirecta en el propio tratamiento. Otro de los motivos por los que se emplea este material consiste en la facilidad de generar diferentes tamaños y formas. Las nanopartículas esféricas tienen la propiedad de absorber luz ultravioleta, lo que supone una técnica de identificación de gran importancia a nivel terapéutico (16).

El empleo de nanopartículas con oro también tiene aplicaciones importantes en el tratamiento del acné, ya que las partículas penetran en las glándulas sebáceas, avanzando con mayor agilidad con la aplicación de ultrasonidos, para finalmente eliminar estas glándulas por medio de la aplicación de radiación láser (Figura 5) (17).

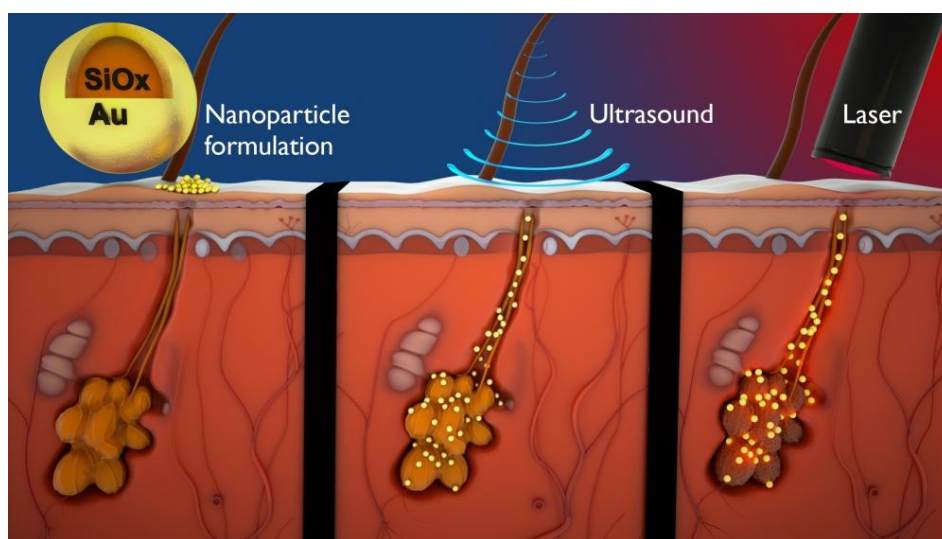


Figura 5. Administración de nanopartículas generadas con oro para el tratamiento del acné

4.3. Nuevas aplicaciones

El empleo de nanopartículas de administración transdérmica como alternativa terapéutica de la vía oral o a las inyecciones es uno de los principales desafíos actuales. Los avances más recientes se concentran en tres áreas: la terapia dirigida frente al cáncer de piel, la inmunomodulación y liberación de vacunas y la terapia antimicrobiana y cicatrización de heridas (10).

Los estudios oncológicos realizados con nanopartículas son muy numerosos e incluyen todo tipo de estrategias de síntesis y mecanismos de acción. En cuanto al cáncer de piel, los resultados derivados de las investigaciones son muy favorables ya que muestran un incremento en la absorción del fármaco por vía transdérmica en relación con las formulaciones del fármaco libre. Las conclusiones derivadas de los estudios realizados sobre la administración tópica de paclitaxel muestran una liberación sostenida y una reducción en los efectos adversos(13), mientras que los ensayos con formulaciones de 5-fluorouracilo indican que las formulaciones liposómicas presentan una mayor capacidad de difusión, además de permitir una modificación de la vesícula para incorporar fármacos hidrofílicos con facilidad(14).

En cuanto a la terapia microbiana, existe un gran interés en el empleo de sulfuro como agente antimicrobiano para el tratamiento de sarna, tenia, psoriasis, eccema o acné. El sulfuro es un compuesto involucrado en diversas reacciones metabólicas, pudiendo actuar tanto como dador como aceptor de electrones. Su oxidación en el organismo produce ácido sulfúrico, compuesto que actúa como agente antibacteriano. Además, el ácido salicílico (ácido 2-hidroxibenzoico) también se emplea en numerosos productos para el tratamiento de la dermatitis seborreica, el acné, psoriasis, callos, queratosis, etc., pero su escasa solubilidad en agua hace necesaria su formulación en forma de vesículas que permitan su liberación una vez absorbidos por la piel (15).

Finalmente, el tercer campo con mayor importancia en el diseño de nanopartículas son las vacunas y la inmunomodulación. En estos casos el diseño de las formulaciones sigue el patrón general, a diferencia que en este caso los principios activos son partículas con actividad inmunológica, como pueden ser antígenos o anticuerpos. Se han descrito diferentes técnicas para potenciar la penetración de las vesículas en el interior de la piel, entre ellas las microagujas, los parches o la

propulsión mediante helio para generar las partículas y empujarlas hacia la dermis o epidermis. Este método forma parte de un estudio realizado por Li N. et al para la investigación del comportamiento de estas formulaciones frente a influenza, Hepatitis B, Malaria, Ébola, etc.

Además de estos tres ámbitos, las nanoemulsiones presentan otras utilidades, como la diabetes tipo II, que es una de las enfermedades con mayor prevalencia en la actualidad cuyo tratamiento por vía oral más empleado es la metformina. En el año 2013, un estudio realizado por Rakesh Kumar Sharma et al. para evaluar el comportamiento que presentan los parches de nanopartículas de metformina para liberación transdérmica demostró que la capacidad de liberación sostenida de la formulación hacían de éste un método seguro y económico debido a que los resultados terapéuticos obtenidos fueron favorables, reduciéndose asimismo los costes del tratamiento (9).

Otra de las grandes utilidades terapéuticas de las nanopartículas está relacionada con los estrógenos. Estos compuestos sufren un notable efecto de primer paso cuando se administran por vía oral, por lo que es necesario la administración de dosis más elevadas para ejercer su efecto. También pueden administrarse por vía parenteral, no obstante se trata de una alternativa dolorosa que además produce un incremento rápido de la concentración plasmática de fármaco, lo que supone la activación masiva de los mecanismos de eliminación del mismo, además de efectos adversos como trombosis, endometriosis y cáncer de útero.

El diseño de formulaciones de nanopartículas salvaría estos inconvenientes al producir una liberación controlada y sostenida del fármaco contenido en las vesículas, sin ser doloroso ni dañar la estructura cutánea.

5. Resultados y discusión

Las formas farmacéuticas con nanopartículas están en auge en la actualidad debido a su versatilidad y capacidad de adaptación a diferentes compuestos. Se trata de partículas capaces de albergar en su interior fármacos hidrófobos o hidrófilos, atravesando la barrera cutánea y liberando su contenido en el lugar de acción.

La incorporación de compuestos a la estructura básica de los liposomas les confieren propiedades adicionales para conseguir formulaciones adaptadas a la

finalidad para la que son generadas. Así, la incorporación de moléculas de etanol en la bicapa lipídica de los liposomas permite una mayor flexibilidad a la membrana, favoreciendo su penetrabilidad y alcanzando niveles más profundos de la estructura cutánea.

En una formulación de administración tópica en la que se busca un efecto local, sobre la superficie de la piel, la composición de los liposomas incluirá moléculas rígidas e hidrófilas que impidan el paso a través del estrato córneo.

En cuanto a las nuevas aplicaciones de las nanopartículas en terapéutica, su crecimiento se debe principalmente a que se trata de una vía no invasiva cuya liberación de principio activo se produce de forma sostenida. Al liberarse el fármaco de forma constante, las concentraciones plasmáticas son más bajas y estables, minimizándose el riesgo de efectos adversos. Además, dado que la vía transdérmica carece de efecto de primer paso, se evita la biotransformación del principio activo y, por tanto, se requiere de una menor dosis para alcanzar la acción terapéutica.

El estudio de las formulaciones liposómicas en el ámbito de la oncología, las vacunas y las infecciones bacterianas está en auge en la actualidad, permitiendo una gran posibilidad de alternativas terapéuticas a tratamientos invasivos, de alto coste o de difícil administración.

Debe mencionarse que la mayoría de aplicaciones de las nanopartículas están todavía en desarrollo, ya que muchos de los estudios realizados en los últimos años no son concluyentes o representativos.

6. Conclusiones

Las nanopartículas son una forma farmacéutica de gran utilidad que presenta grandes ventajas frente a otras vías de administración. Sus numerosas posibilidades terapéuticas permiten considerarlas como una de las alternativas terapéuticas más importantes en patologías crónicas como son el cáncer o la obesidad.

Dado que en su estructura se diferencian áreas hidrófilas y lipófilas bien diferenciadas, permiten la incorporación de casi cualquier tipo de compuesto, lo que facilita el diseño de las estructuras idóneas para un fármaco y una aplicación concreta.

Las nanopartículas han experimentado un importantísimo avance desde su descubrimiento, en la década de los 80, hasta la actualidad. El número y variedad de componentes que se incorporan en sus estructuras, junto con las nuevas aplicaciones terapéuticas que se descubren a diario hacen pensar que nos encontramos en un momento de auge para este tipo de fórmulas.

Por último, además de los estudios que están en marcha y de las técnicas de síntesis diseñadas para generar nuevas partículas con mayores posibilidades terapéuticas, también llama la atención los ambiciosos proyectos que se plantean para el futuro, entre los que destacan las terapias oncológicas dirigidas y los tratamientos de inmunoterapia por vía transdérmica.

7. Bibliografía

1. Villarino, M. (2006). Administración transdérmica de fármacos: Una alternativa terapéutica. *Analecta Veterinaria*, [online] vol. 26, no. 1. Available at: <http://hdl.handle.net/10915/11189>.
2. *Pediatriaintegral.es*. (2016). Principios de la terapéutica médica dermatológica | Pediatría integral. [online] Available at: <http://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2012-05/principios-de-la-terapeutica-medica-dermatologica/>.
3. Gutiérrez Fernández de Molina, R. (2011). Estudios de difusión a través de piel de formulaciones liposómicas de aciclovir. Licenciatura. Universidad Complutense de Madrid.
4. Sheila Villasmil Sánchez. (2011) Pasaje Transdérmico. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.
5. Granda Cortada, D. and Diduk, N. (1996). Los liposomas en dermatoterapia. *Revista Cubana de Farmacia*, [online] 30(2), pp.0-0. Available at: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151996000200007.
6. Thakur, K., & Geeta, A. (2016). Nanocarrier for transdermal drug delivery systems.
7. Tomoda, K., Terashima, H., Suzuki, K., Inagi, T., Terada, H. and Makino, K. (2012). Enhanced transdermal delivery of indomethacin using

- combination of PLGA nanoparticles and iontophoresis in vivo. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 92, pp.50-54.
8. Tomoda, K., Watanabe, A., Suzuki, K., Inagi, T., Terada, H. and Makino, K. (2012). Enhanced transdermal permeability of estradiol using combination of PLGA nanoparticles system and iontophoresis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 97, pp.84-89.
 9. Sharma, Navneet; Rana, Sudha; Shivkumar, Hosakote G; Sharma, Rakesh Kumar. *International Journal of Drug Delivery* 5.2 (2013): 137.
 10. Arias, J. (2015). *Nanotechnology and drug delivery*. Boca Raton: Taylor & Francis, pp.75-96.
 11. Donnelly, R., Morrow, D., Fay, F., Scott, C., Abdelghany, S., Singh, R., Garland, M. and David Woolfson, A. (2010). Microneedle-mediated intradermal nanoparticle delivery: Potential for enhanced local administration of hydrophobic pre-formed photosensitisers. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 7(4), pp.222-231.
 12. Kim, Y., Kim, B., Kim, J., Nam, G., Jang, H., Kang, S. and Jeong, U. (2015). Combination of nanoparticles with photothermal effects and phase-change material enhances the non-invasive transdermal delivery of drugs. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 135, pp.324-331.
 13. Bharadwaj, R., Das, P., Pal, P. and Mazumder, B. (2016). Topical delivery of paclitaxel for treatment of skin cancer. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, pp.1-13.
 14. Khallaf, R., Salem, H. and Abdelbary, A. (2016). 5-Fluorouracil Shell-enriched Solid Lipid Nanoparticles (SLN) for Effective Skin Carcinoma Treatment. *Drug Delivery*, pp.1-32.
 15. Abdellatif, A. and Tawfeek, H. (2015). Transfersomal Nanoparticles for Enhanced Transdermal Delivery of Clindamycin. *AAPS PharmSciTech*.
 16. Kumar, A., Zhang, X. and Liang, X. (2013). Gold nanoparticles: Emerging paradigm for targeted drug delivery system. *Biotechnology Advances*, 31(5), pp.593-606.
 17. Fernández, S. (2015). Researches use the latest in nanotechnology and transdermal drug delivery to take on an old problem: acne. *Journal of Controlled Release*.

8. Lista de figuras

Figura 1. Eucerin.es. (2016). Eucerin: Acerca de la piel | Estructura y función de la piel: Una introducción.. [online] Available at: <http://www.eucerin.es/acerca-de-la-piel/conocimientos-basicos-sobre-la-piel/estructura-y-funcion-de-la-piel>

Figura 2. Hua, S. (2015). Lipid-based nano-delivery systems for skin delivery of drugs and bioactives. *Frontiers in Pharmacology*, 6.

Figura 3. Fleury, S. and Vianna Lopez, R. (2011). Topical Administration of Anticancer Drugs for Skin Cancer Treatment. *Skin Cancers - Risk Factors, Prevention and Therapy*.

Figura 4. Tomoda, K., Watanabe, A., Suzuki, K., Inagi, T., Terada, H. and Makino, K. (2012). Enhanced transdermal permeability of estradiol using combination of PLGA nanoparticles system and iontophoresis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 97, pp.84-89.

Figura 5. Fernández, S. (2015). Researches use the latest in nanotechnology and transdermal drug delivery to take on an old problem: acne. *Journal of Controlled Release*.